

# ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ВОЛЧАНОЧНЫМ НЕФРИТОМ, КАК ПРИЗНАК СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОКСКЛЕРОЗА

## CHANGES IN THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS AS SIGNS OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS

**N. Lazareva**  
**O. Bugrova**  
**I. Miroshnichenko**  
**N. Artemova**  
**K. Ivanov**  
**K. Nagornova**

*Summary.* Long-term inflammation in the vascular wall, in systemic autoimmune diseases, including systemic lupus erythematosus, is considered a decisive trigger of cardiovascular events due to changes in the functional activity of the endothelium and proliferation of vascular smooth muscle cells with their subsequent remodeling, leading to atherosclerosis. The aim of the study was to study the frequency and severity of changes in the functional activity of the endothelium as a sign of subclinical atherosclerosis in patients with lupus nephritis. 72 patients with systemic lupus erythematosus, mainly young women aged 36 (26; 47) years without clinical signs of atherosclerosis, were examined. Lupus nephritis was diagnosed in 65% of the examined patients. Population risk factors for cardiovascular diseases and laboratory parameters reflecting inflammatory vascular wall damage and endothelial dysfunction were evaluated. Population risk factors for cardiovascular diseases were significantly more common in patients with lupus nephritis. Endothelial dysfunction was detected in 83% of patients with lupus nephritis, and in 48% in the group without it. Thus, the severity of endothelial dysfunction was greatest in patients with lupus nephritis, compared with patients without it, despite the comparability of the lipid spectrum and other population risk factors. The severity of endothelial dysfunction is associated with the activity of systemic lupus erythematosus and severe organ damage, which is lupus nephritis. A significant increase in the biochemical marker, the von Willebrand factor, indicates deeper functional changes in the vascular wall, giving reason to assume further atherosclerotic lesions.

*Keywords:* atherosclerosis, lupus nephritis, endothelial dysfunction, systemic lupus erythematosus, risk factors.

**Лазарева Наталья Викторовна**

Кандидат медицинских наук, доцент, Оренбургский  
государственный медицинский университет, Оренбург  
Okashechka@yandex.ru

**Бугрова Ольга Викторовна**

Доктор медицинских наук, профессор, Оренбургский  
государственный медицинский университет, Оренбург

**Мирошниченко Игорь Васильевич**

Доктор медицинских наук, профессор, Оренбургский  
государственный медицинский университет, Оренбург

**Артемova Наталья Эдуардовна**

Кандидат медицинских наук, доцент, Оренбургский  
государственный медицинский университет, Оренбург

**Иванов Константин Михайлович**

Доктор медицинских наук, профессор, Оренбургский  
государственный медицинский университет, Оренбург

**Нагорнова Ксения Александровна**

Кандидат медицинских наук, доцент, Северо-  
западный государственный медицинский университет  
имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

*Аннотация.* Длительно существующее воспаление в сосудистой стенке, при системных аутоиммунных заболеваниях, в том числе и системной красной волчанке, считается решающим триггером сердечно-сосудистых событий из-за изменения функциональной активности эндотелия и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов с последующим их ремоделированием, приводящее к атеросклерозу. Цель исследования — изучить частоту встречаемости и выраженность изменений функциональной активности эндотелия, как признака субклинического атеросклероза у больных волчаночным нефритом. Обследованы 72 больных системной красной волчанкой, преимущественно женщин молодого возраста 36 (26; 47) лет без клинических признаков атеросклероза. Волчаночный нефрит диагностирован у 65% обследованных больных. Оценивали популяционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и лабораторные параметры, отражающие воспалительное поражение сосудистой стенки, эндотелиальную дисфункцию. У больных волчаночным нефритом достоверно чаще встречались популяционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелиальная дисфункция была выявлена у 83% больных волчаночным нефритом, и у 48% в группе без него. Таким образом, степень тяжести эндотелиальной дисфункции была наибольшей у больных волчаночным нефритом, по сравнению с пациентами без него, несмотря на сопоставимость по липидному спектру и другим популяционным факторам риска. Степень тяжести эндотелиальной дисфункции ассоциируется с активностью системной красной волчанки и тяжелым органом поражением, каковым и является волчаночный нефрит. Достоверное повышение биохимического маркера — фактора фон Виллебранда, свидетельствует о более глубоких функциональных изменениях



**Н**есмотря на достигнутый прогресс в лечении системной красной волчанки (СКВ) и связанных с ней сопутствующих осложнений, одной из основных причин летальности, которая продолжает оставаться на достаточно высоком уровне по сравнению с общей популяцией, являются сердечно-сосудистые катастрофы, обусловленные ранним развитием атеросклеротического поражения сосудов [1, 2]. По данным литературы, риск развития инфаркта миокарда при СКВ в 5–9 раз выше, чем в общей популяции, у молодых женщин — более чем в 50 раз [3]. Персистирующее воспаление в сосудистой стенке, при системных аутоиммунных заболеваниях, в том числе и СКВ, считается решающим триггером сердечно-сосудистых событий из-за эндотелиальной дисфункции (ЭД) и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов с последующим их ремоделированием, приводящие к атеросклерозу [Liuzzo G, 2000, Agca R, 2017], [4]. Убедительно показано, что возникновение нарушения функции эндотелия, как отражение низкой растяжимости сосудов вследствие более высокой жесткости сосудистой стенки, знаменует раннюю стадию атерогенеза [Masoud M, 2004]. В ряде исследований подчеркивается важная роль традиционных факторов риска в развитии атеросклероза у пациентов с СКВ, в частности волчаночным нефритом (ВН) [3, 5]. Тем не менее, при исключении этих факторов риск атеросклеротического поражения сосудов при данном заболевании остается высоким. Это дает основание предположить, что факторы, обусловленные самим заболеванием, вносят существенный вклад в ускоренное развитие атеросклероза и его осложнений. В единичных работах показана тесная взаимосвязь нарушения функции эндотелия с дислипидемией (ДЛП) и некоторыми параметрами течения СКВ. Однако на сегодняшний день остается открытым вопрос наиболее значимых факторов, способствующих развитию ЭД у больных волчаночным нефритом.

#### Цель исследования

Изучить частоту встречаемости и выраженность изменений функциональной активности эндотелия, как признака субклинического атеросклероза у больных волчаночным нефритом.

#### Материалы и методы

Обследованы 72 больных с достоверным диагнозом СКВ без клинических и морфологических признаков

сосудистой стенки, дающих основание предполагать о ее дальнейших атеросклеротических поражениях.

*Ключевые слова:* атеросклероз, волчаночный нефрит, эндотелиальная дисфункция, системная красная волчанка, факторы риска.

атеросклероза любой локализации. Диагноз верифицировали на основании критериев EULAR/ACR, 2019 года [6]. Среди обследованных больных преобладали женщины (94%), средний возраст составил 36 (26; 47) лет, давность болезни — 72 (36; 144) месяца. Среднее значение индекса активности SLEDAI-K2 составило 9 (6; 16) баллов, индекса повреждения — SLICC/ACR — 1 (1; 2) балл.

Волчаночный нефрит диагностирован у 47 (65%) обследованных пациентов СКВ. В группу больных с волчаночным нефритом вошли половина пациентов с нефротическим синдромом, остальные пациенты имели значимую протеинурию от 1 грамма до нефротического уровня и/или гематурию (таблица 1). По данным таблицы видно, что пациенты с ВН имели большую давность заболевания, равно, как и степень активности по SLEDAI-K2 (соответственно, 114 (60; 180), 36 (21; 101) месяцев и 12 (6; 9), 7,5 (6; 14) баллов). По уровню липидного спектра, и по остальным, популяционным факторам, включая, факторы курения, окружность талии, ИМТ, уровень АД они были сопоставимы. И даже более того, у пациентов с ВН не было преобладающей гиперхолестеринемии, что в общем то, отражает особенность нефротического синдрома в условиях СКВ. Контроль составили 15 практически здоровых лиц, сопоставимых с пациентами СКВ.

Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013). Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОРГМУ Минздрава России (протокол № 285 от 23.11.21 г). Необходимым условием для включения пациента в исследование было подписанное информированное согласие.

Помимо общепринятого лабораторного, инструментального обследования для больных СКВ [7] в сыворотке крови определяли фактор фон Виллебранда (ФФВ), уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), Д-димера (иммунотурбидиметрическим методом) и фибриногена (клотинговым методом). Оценивали популяционные факторы риска ССЗ [8] наличие артериальной гипертензии (АГ), фактор курение, окружность талии, индекс массы тела (ИМТ), отягощенный семейный анамнез по ССЗ, липидный профиль, включавший определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов

Таблица 1. Общая характеристика пациентов СКВ в зависимости от наличия волчаночного нефрита

Показатель	Больные с ВН (n=47) Me (ИИ)	Больные без ВН (n=25) Me (ИИ)	Контроль (n=15) Me (ИИ)
Возраст, лет	36 (29; 47)	34 (24; 45)	43 (39; 48)
Давность СКВ, месяцы	114 (60; 180) ©	36 (21; 101)	-
Активность по SLEDAI-K2, баллы	12 (6; 9) ©	7,5 (6; 14)	-
Окружность талии, см	88 (74; 98)	83 (69; 90)	79 (68; 86)
ИМТ	34 (28; 41)	32 (26; 34)	30 (24; 32)
АД сист., мм.рт.ст.	165 (149; 171)	153 (141; 167)	131 (110; 135)
АД диаст., мм.рт.ст.	102 (89; 110)	95 (90; 105)	90 (81; 95)
ТИМ, см	0,6 (0,5; 0,8) *	0,6 (0,5; 0,7)	0,5 (0,4; 0,7)
ОХС, ммоль/л	5,3 (4,7; 6,3) *©	5,8 (5; 6,9) *	4,3 (4; 4,7)
ТГ, ммоль/л	1,3 (1; 2,1) *	1,3 (0,8; 1,5) *	1,2 (0,9; 1,5)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 (1,2; 1,9)	1,5 (1,3; 1,7)	1,6 (1,5; 1,8)
ХС ЛНП, ммоль/л	5 (4,4; 6,2) *©	5,2 (4; 6) *	4,8 (4; 5,2)
КА, усл. ед.	2,5 (1,8; 3,5)	2,7 (1,7; 3,7)	1,7 (1,5; 2,4)

Примечание: \* —  $p < 0,05$  (достоверность различия с контрольной группой при использовании U-критерия Манна-Уитни);

© —  $p < 0,05$  при сравнении с группой больных без ВН по U-критерию Манна-Уитни.

высокой плотности (ХС ЛВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) биохимическим способом по стандартной методике. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле А.Н. Климова:  $КА = (ОХС - ХС ЛВП) / ХС ЛВП$ . ИМТ, как фактор риска ССЗ, оценивали исходя из современных зарубежных и отечественных рекомендаций подтверждающих, что значения (окружности талии у мужчин  $\geq 94$  см, у женщин  $\geq 80$  см) у лиц европеоидной расы с ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup> соответствует диагностическим критериям абдоминального ожирения и повышенному риску сердечно-сосудистых событий [9]. Для уточнения состояния сонных артерий и измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) проводили ультразвуковое сканирование сосудов на аппарате «Aplio XG» («Toshiba», Япония). Атеросклеротическое поражение сосудов оценивали по значению ТИМ сонных артерий в виде утолщения  $\geq 0,9$  мм и обнаружению атеросклеротической бляшки — по локальному увеличению  $\geq 1,2$  мм. Эндотелиальную дисфункцию устанавливали ультразвуковым методом D.S. Celermajer и соавт. (1992) [10, 11] с оценкой эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) на плечевой артерии на аппарате «Aplio XG» («Toshiba», Япония). Для измерения диаметра сосуда использовались высокочастотные линейные датчики 7–12 МГц ультразвукового сканера «Aplio XG» («Toshiba», Япония). По общеизвестным формулам определяли реакцию плечевой артерии на усиление кровотока после реактивной гиперемии ЭЗВД%, оценивали в процентном соотношении к исходным и скоростные показатели Vs% и Vd%. Нормальной реакцией плечевой артерии считали увеличение ее дилатации на 10% от исходного

диаметра [10]. Пробу ЭНВД проводили через 15 минут после реактивной гиперемии, в качестве стимула использовали сублингвально нитроглицерин в дозе 0,5 мг. Степень прироста диаметра плечевой артерии при ЭНВД у здоровых лиц составила в среднем 14–17% [10]. Степень тяжести ЭД была оценена по классификации, предложенной Зеленовой Н.В. [11].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica — 12.0. При отличии распределения количественного признака от симметричного, центральная тенденция описывалась с помощью медианы (Me). Вариабельность признаков определялась с помощью интерквартильного интервала Me (25-й; 75-й перцентили). Для анализа качественных данных применяли простой подсчет абсолютных и относительных частот. При отличии распределения от нормального для сравнения двух независимых групп применялся критерий Манна — Уитни. Качественные показатели сравнивали по критерию Хи-квадрат. Взаимосвязь между признаками определялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Анализ популяционных факторов риска у обследованных пациентов с ВН показал, что у 65% присутствовала АГ, 8% — отягощенная наследственность по ССЗ, 4% — курение, 45% женщин — окружность талии  $> 80$  см и у 64% — ДЛП.

Таблица 2. Показатели эндотелийнезависимой функции эндотелия у больных СКВ

Показатель	Группа исследования		
	Больные с ВН (n=47)	Больные без ВН (n=25)	Контроль (n=15)
D ПА с НГ исх., см, Ме (ИИ)	3,4 (2,9; 3,9) *	4 (3,5; 4,3) *	4,8 (3,5; 5)
D ПА с НГ (ЭНВД) через 1 мин. см, Ме (ИИ)	3,9 (3; 4,1) *	4,1 (3,9; 5) *	5,9 (4,7; 6,3)
%, Ме (ИИ)	6,7 (3,7; 11,4) *	9 (2,6; 12,6) *	21,7 (20,9; 25,8)
D ПА с НГ (ЭНВД) через 5 мин., см, Ме (ИИ)	4,4 (4; 5,7) *	5,4 (4,2; 7) *	19 (15; 27)
%, Ме (ИИ)	6,5 (1,2;8,9) *	7,3 (1,8; 12,3) *	7,7(0; 15,4)

Примечание: \* —  $p < 0,05$  (достоверность различия с контрольной группой при использовании U-критерия Манна-Уитни);

Таблица 3. Биохимические маркеры поражения сосудистой стенки у больных СКВ

Показатель	Больные с ВН (n=47) Ме (ИИ)	Больные без ВН (n=25) Ме (ИИ)	Контроль (n=15) Ме (ИИ)
вч-СРБ, мг/л	2,8 (1,1; 11,8)	1,2 (0,7; 6)	0,8 (0,3; 1,6)
Фибриноген, мг/дл	299,5 (246;373)	288 (222; 359)	214 (207; 254)
ФВ,%	176 (150;222) *©	172 (128; 236) *	68 (56; 81)
Д-димер, мкг/дл	0,68 (0,2; 1,8) *©	0,3 (0,2; 0,8) *	0,2 (0,1; 0,3)

Примечание: \* —  $p < 0,05$  (достоверность различия с контрольной группой при использовании U-критерия Манна-Уитни);

© —  $p < 0,05$  при сравнении с группой больных без ВН по U-критерию Манна-Уитни.

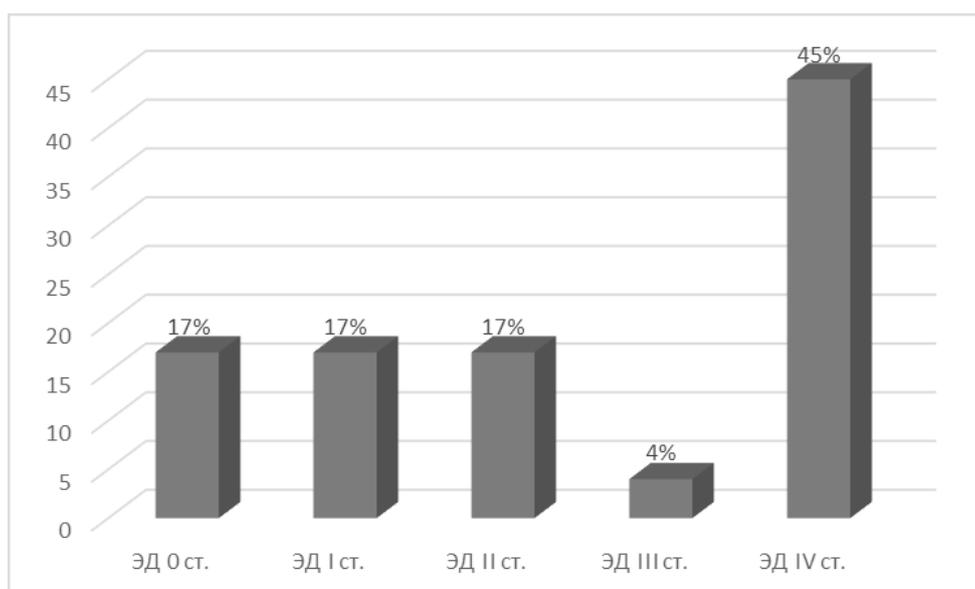


Рис. 1. Частота встречаемости ЭД у больных волчаночным нефритом.

ЭД была выявлена у 39 (83%) больных ВН, и у 12 (48%) в группе без ВН. С учетом классификации ЭД, предложенной Зеленовой Н.В. (2009), все пациенты с ВН, в зависимости от показателей манжеточной пробы, были распределены на 5 групп. Большее количество пациентов с ВН имели самую тяжелую степень ЭД, характеризующейся парадоксальной вазоконстрикторной реакцией, при которой прирост диаметра плечевой артерии был менее 2% (рис. 1).

Исходный просвет плечевой артерии в диастолу был достоверно снижен по сравнению с контролем в обеих группах и составил в группе с ВН 3,4 (2,9;3,9) см, в группе без ВН — 4,0 (3,5;4,3) см. В контрольной группе данный показатель равен 4,8 (3,5;5) (p < 0,05). При проведении пробы с реактивной гиперемией на 1 минуте также отмечена достоверно меньшая максимальная вазодилатация в группах с ВН и без него по сравнению с контролем. (соответственно 6,1 (1;9,2)%, 6,4 (2;12,3)%, 12,7 (11,9; 14,3)%). Однако между собой, в исследуемых группах, достоверной разницы нами получено не было.

Далее мы рассмотрели потенциальную возможность ответа сосуда на стимуляцию. Больным был дан нитроглицерин в дозе 0,5 мг. По результатам пробы было получено, что у больных с ВН и без него, диаметры и % прироста плечевых артерий исходно и на 5 минуте после пробы, были значимо меньше, чем в контрольной группе (таблица 2). Причём у больных с ВН данные показатели были наименьшими.

Что касается скорости кровотока, при оценке ЭЗ и ЭНВД, показатели систолической ( $V_s$ ) и диастолической ( $V_d$ ) скорости кровотока исходно, на 1 и 5 минутах имели тенденцию к снижению в исследуемых группах, по сравнению с контролем с наименьшими показателями в группе больных с ВН (38,2 (27;49) см/с, 43 (35;59) см/с и 10 (7;14) см/с, 13 (11,3;17,2) см/с соответственно),

Таким образом, мы видим, что ЭД была более выражена, и более тяжела в группе с ВН. Для объяснения этого факта в силу того, что группы были сопоставимы по популяционным факторам риска, мы оценили лабораторные параметры, свидетельствующие о воспалительном поражении сосудистой стенки (таблица 3). При этом оказалось, что у пациентов с ВН уровни этих параметров, включая, высокочувствительный СРБ, уровень фибриногена, особенно, фактора фон Виллебранда и Д-димера были достоверно хуже, чем у пациентов без ВН, что свидетельствовало о более тяжелом морфологическом поражении сосудистой стенки.

Полученные нами данные подтверждают данные литературы [12, 13] о том, что персистирующее воспаление сосудистой стенки, характерное для больных СКВ, в частности ВН приводит к ее утолщению, изменению реактивности и нарастанию жесткости. На данном этапе, эти изменения приводят к нарушению функциональной активности сосудистой стенки и имеют исключительно, субклинический характер, не давая явных признаков ишемии или, скажем, язвенно-некротического васкулита. Но дают достаточно четкие основания предполагать о дальнейших ее атеросклеротических изменениях.

## Заключение

Степень тяжести эндотелиальной дисфункции была наибольшей у больных волчаночным нефритом, по сравнению с пациентами без него, несмотря на сопоставимость по липидному спектру и другим популяционным факторам риска. Она ассоциируется с активностью системной красной волчанки и тяжелым органом поражением, каковым и является волчаночный нефрит. Достоверное повышение биохимического маркера — фактора Виллебранда, свидетельствует о более глубоких функциональных изменениях сосудистой стенки, дающих основание предполагать о ее дальнейших атеросклеротических поражениях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Новикова Д.С. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях // Терапевтический архив. 2016. № 5. С. 4–12.
2. Meyer P., Anderson R., Ker J., Ally M. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease // J Africa Cardiovasc. 2018. № 29. p. 317–321.
3. Sharma S., Rathi M., Sahoo S., Prakash M., Dhir V. Assessment of premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients with and without nephritis // J. Lupus. 2016. 25(5). p. 525–531.
4. Ridker P. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection // Circ Res. 2016. № 118(1). p. 145–156.
5. Попкова Т.В., Новикова Д.С. Кардиоваскулярная патология у больных ревматоидным артритом: в кн. / Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 321–340.
6. Aringer M., Costenbader K., Daikh D., Brinks R., Mosca M., Ramsey-Goldman R et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus // Ann Rheum Dis. 2019. 78(9). p. 1151–1160.
7. Российские клинические рекомендации. / Ревматология; под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 448 с.

8. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.М. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т 25. № 11. С. 201–251.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мазурина Н.В. с соавтр. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // Ожирение и метаболизм. 2021. Т 18. N1. С. 5–9.
10. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Cooh V.M., Spiegelhalter D., Miller O., Sullivan I et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. № 340. p. 1111–1115.
11. Зеленева Н.В. Ультразвуковая диагностика нарушений функции эндотелия и особенности изменений сосудистого русла у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой: 14.00.19: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: / Зеленева Наталья Викторовна. М., 2009. 22 с.
12. Liuzzo G., Goronzy J.J., Yang H., Kopecky S.L., Holmes D.R., Frye R.L. et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes // Circulation. 2000. 101. p. 2883–2891.
13. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S., Heslinga M., McInnes I.B., Peters M.L. et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update // Ann Rheum Dis. 2017. 76. p. 17–28.

© Нагорнова Ксения Александровна ( Okashechka@yandex.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Оренбург